

16/5/9  
DIALOG(R) File 351:Derwent WPI  
(c) 2001 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

000695781

WPI Acc No: 1970-32823R/\*197019\*

Amino acid derivs

Patent Assignee: AJINOMOTO KK (AJIN )

Number of Countries: 004 Number of Patents: 005

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
FR 2010601	A					197019 B
GB 1218907	A					197102
JP 71002969	B					197104
JP 71003046	B					197104
US 3646061	A					197213

Priority Applications (No Type Date): JP 6856916 A 19680810; JP 6839796 A  
19680610

Abstract (Basic): ~~FR 2010601 A~~

Alkoxyaminoacid alkyl esters and N-formyl aminoacid alkyl esters of formulae (I) and (II) are prepared by reaction of the corresponding amino acid with oxalic or formic acid in the presence of a lower alcohol according to the following reaction scheme: where X = the residue of an amino acid such that (III) is glycine, alanine, alpha-aminobutyric acid, valine, leucine, isoleucine, phenylalanine, tyrosine, tryptophan, cysteine, methionine, lysine or ornithine; R = alkyl (1-4C).

The products are useful as intermediates for medicaments and nutritional compounds, e.g. pyridoxine. The reaction has the advantage of being simpler than known methods and of giving purer products.

Title Terms: AMINO; ACID; DERIVATIVE

Derwent Class: B05; E19

File Segment: CPI

© 2.010.601

BEST COPY

# DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

**Date de la mise à la disposition du public  
de la demande .....**

**20 Februar 1970.**

51 Classification internationale . . . . . C 07 e 103/00.

② Numéro d'enregistrement national . . . . . 09 19166.

22 Date de dépôt ..... 10 juin 1969, à 16 h 12 min.

71 Dépositant : Société dite : AJIOMOTO CO., INC., résident au Japon.

**Mandataire : Cabinet Beau de Loménie, Ingénieurs-Conseils, 55, rue d'Amsterdam, Paris (8<sup>e</sup>).**

⑤ **Propriété d'obtention de dérivés d'acides aminés.**

72 **Invention :**

③ **Pronté conventionnelle :**

(12) (13) (31) Demandes de brevets déposées au Japon le 10 juin 1968, n° 39 796/1968 et le 10 août 1968, n° 56.916 1968 au nom de la demanderesse

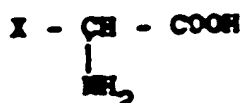
La présente invention concerne un procédé pour la production des esters alkyliques d'alcorylaminoacide et de N-formyl-aminoacide directement à partir d'un aminoacide. Ces produits dont des intermédiaires importants pour la synthèse de divers produits à usage alimentaire et de médicaments, par exemple la pyridoxine.

On a déjà indiqué la préparation d'un ester alkylique d'un alcorylaminoacide (qui sera dans ce qui suit désigné par OXE), par réaction du chlorhydrate d'un ester d'un aminoacide avec un chlorure d'oxyalkyle (Chem. Ber. 30, pages 579-585, 1891), ou par réaction d'un ester d'un aminoacide avec un excès d'un oxalate de dialkyle. La première méthode n'est pas pratique, en raison des difficultés de la synthèse du chlorure d'oxyalkyle. La seconde n'est pas plus satisfaisante puisqu'elle nécessite des opérations successives pour estérifier d'abord l'aminoacide, puis l'acide oxalique. De plus, elle exige généralement la préparation difficile d'un ester d'un aminoacide libre. Pour la préparation de ce dernier, plusieurs opérations sont nécessaires. Il faut successivement estérifier un aminoacide par un alcool en présence d'un acide minéral, séparer le produit d'addition de l'ester et de l'acide, neutraliser ce sel par une base, par exemple la triéthylamine en solution aqueuse, et enfin isoler l'ester de l'aminoacide libre par extraction au moyen d'un solvant organique, par exemple l'éther. Même si l'on effectue la synthèse de l'OXE sans séparer le sel (par exemple le chlorhydrate de l'ester), les opérations de neutralisation du sel par une base, par exemple la triéthylamine, et l'extraction du sel neutre ainsi formé (chlorhydrate de triéthylamine) sont de toute façon nécessaires.

De même, les méthodes connues pour la production d'un ester alkylique d'un N-formylaminoacide (qui sera dans ce qui suit désigné par PAE) peuvent être dans leur ensemble divisé en deux procédés différents, qui présentent d'ailleurs l'inconvénient de nécessiter au moins deux opérations et des quantités relativement importantes de réactifs. Le premier de ces procédés nécessite la conversion d'un aminoacide en sel acide d'un ester de cet aminoacide, et la formylation du composé obtenu (brevet allemand n° 1 201 357, J. Am. Chem. Soc. 71, page 645 1949).

Le second procédé comporte la formylation d'un aminoacide, par l'acide formique et l'anhydride acétique, et l'estérification du produit obtenu (Z. Naturforsch 17b pages 785 1962).

Le procédé de la présente invention permet de préparer un OXE ou un PAE directement à partir d'un aminoacide en une seule opération. Selon ce procédé, on chauffe un aminoacide qui peut être l'un des suivants : glycine, alanine, acide  $\alpha$ -aminobutyrique, valine, leucine, isoleucine, phénylalanine, tyrosine, tryptophane, cystine, méthionine, lysine et ornithine, ces acides répondant à la formule générale :



formule dans laquelle X est un radical caractérisant l'acide en présence d'un acide carboxylique de formule générale Y - COOH dans laquelle Y est, soit H soit COOH, au sein d'un alcool R-OH, R étant un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, à une température comprise entre 80 et 200°C. Il y a ainsi formation d'un composé de formule générale :



formule dans laquelle X, Y et R ont les mêmes significations que ci-dessus; Z est l'hydrogène si Y est l'hydrogène, et peut être H ou COOH lorsque Y est COOH.

Si l'on utilise un acide diaminomono-carboxylique, il y a formation d'un alkyl-N,N'-diformyldiaminocarboxylate, ou d'un N,N'-dialkoxy-diaminocarboxylate. Si l'on vise à l'obtention d'un alkyl-N-monoformyl- ou d'un N-monoalkoxydiamino-carboxylate, il est préférable d'utiliser le monochlorhydrate d'un acide diaminomono-carboxylique.

Etant donné que l'alcool indiqué à faible nombre d'atomes de carbone (méthanol, éthanol, propanol, isopropanol ou n-butanol) joue aussi bien le rôle de réactif que celui de solvant, cet alcool est utilisé suivant un excédent important généralement de 10 à 50 moles par mole d'acide.

L'acide formique ou l'acide oxalique sont généralement utilisés à raison de 1 à 5 moles, et de préférence de 2 à 3 moles par mole d'acide.

69 19166

3

La réaction est aisément obtenue lorsque le mélange d'un aminoacide, d'un alcool relativement léger et d'acide formique ou oxalique est chauffé à une température comprise entre 80 et 200°C.

- 5 Si l'on utilise l'acide formique, le produit obtenu est un PAE, tandis que, si l'on utilise l'acide oxalique, on forme en général simultanément un composé PAE et un composé OXE. Le rapport entre ces deux composés dépend essentiellement de la température de réaction. De façon générale, lorsque la réaction est effectuée au-dessus de 160°C, l'élévation de cette température augmente le rendement en OXE et diminue celui en PAE. Si l'on vise particulièrement la production de OXE plutôt que celle de PAE il est préférable d'opérer au-dessous de 160°C, par exemple entre 110 et 150°C. Tandis que le
- 10
- 15 rendement en PAE n'est pas affecté par la présence d'eau, le rendement en OXE augmente lorsque le milieu réactif est anhydre. A cet égard l'acide oxalique anhydre est préférable au dihydrate du même acide.

- La réaction s'effectuant avec formation d'eau, on obtient un meilleur rendement en OXE en éliminant l'eau formée pendant la réaction au moyen d'un alcool puis en ajoutant un alcool au résidu et en chauffant. Si on vise la production de PAE plutôt que celle de OXE, il est inutile d'éliminer l'eau, et une température supérieure à 150°C, en particulier comprise entre
- 20
- 25 160 et 200°C, est préférable.

- Lorsque la réaction est achevée, on sépare par distillation le solvant (alcool n'ayant pas réagi) et le formiate d'alkyle ou l'oxalate de dialkyle formés par réaction secondaire. Les produits de la réaction, soit PAE ou OXE, sont
- 30
- facilement séparés par les procédés courants, par exemple par distillation ou cristallisation. Le solvant séparé, le formiate d'alkyle et l'oxalate de dialkyle peuvent être réintroduits dans la réaction.

- Selon l'invention, l'estérification et la formylation ou l'alcoxylation d'un aminoacide sont effectuées en une seule opération, sans la neutralisation ni l'extraction nécessaires selon les méthodes connues. D'autre part, les produits de départ du procédé selon l'invention sont uniquement un aminoacide
- 35

un alcool, et l'acide formique ou oxalique, tous autres produits, par exemple un acide minéral, une base ou un solvant d'extraction étant inutiles. Lorsqu'on utilise l'acide oxalique, on obtient simultanément OXE et PAK. Comme l'un et l'autre composés ont diverses applications la formation simultanée des deux composés n'est pas un défaut appréciable. L'invention est donc particulièrement intéressante sur le plan industriel.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois y apporter aucune limitation.

10

#### Exemple 1

On chauffe à 120°C pendant 8 heures un mélange formé de 26,7 g d'alanine, 82,8 g d'acide oxalique anhydre et 240 g d'éthanol. Après avoir chassé par distillation l'éthanol et l'oxalate de diéthyle, on soumet le résidu à une distillation fractionnée sous pression réduite et l'on obtient 36,1 g d'éthoxyalaninate d'éthyle, bouillant à 145-150°C sous 4 mm de mercure et 8,1 g de N-formylalaninate d'éthyle bouillant à 120-122°C sous 7 mm de mercure.

20

#### Exemple 2

On chauffe à 120°C pendant 4 heures un mélange formé de 13,4 g d'alanine, 41,4 g d'acide oxalique anhydre et 95 g de méthanol. On chasse le méthanol et l'eau par distillation. On ajoute au résidu 95 g de méthanol et on chauffe à nouveau le mélange pendant 4 h à 120°C. On déshydrate le mélange réactionnel en renouvelant le méthanol et on répète une fois de plus les opérations dans les mêmes conditions que précédemment. Le mélange obtenu est soumis à une distillation fractionnée et l'on obtient 20,2 g de méthoxyalaninate de méthyle bouillant à 137-140°C sous 5 mm de mercure.

30

#### Exemple 3

On chauffe un mélange de 4,45 g d'alanine, 13,5 g d'acide oxalique anhydre et 44 g d'éthanol dans les conditions indiquées par le tableau ci-après. Le rendement en éthoxyalaninate d'éthyle est également indiqué.

35

Dans cet exemple, l'essai n°2 a été effectué avec chauffage à 120°C pendant 4,5 h, distillation de l'éthanol et de l'eau, addition de 44 g d'éthanol au résidu et chauffage du mélange à 120°C pendant 5 heures.

5	<u>Conditions de réaction</u>		
	<u>N° de l'essai</u>	<u>Température et durée (en heures) de la réaction</u>	<u>Rendement en %</u>
10	1	120° (6)	51,0
	2	120° (4,5)+ 120° (5)	76,3
	3	120°C (3)+ 150° (3)	81,1
	4	130°C (3)+ 130° (3)+ 130° (3)	79,1

#### Exemple 4

On chauffe à 180°C pendant 5 h un mélange formé par 17,8g d'alanine, 53,5 g d'acide oxalique anhydre et 184 g d'éthanol. On chasse l'éthanol par distillation et on soumet le résidu à une distillation fractionnée sous pression réduite. On obtient 14,5 g de N-formylalaninate d'éthyle, bouillant à 99-103°C sous 2 mm et 4,1 g d'éthoxyalaninate d'éthyle bouillant à 145-149°C sous 4 mm.

#### Exemple 5

On maintient à 120°C pendant 3 heures un mélange formé par 11,27 g de glycine, 43,5 g d'acide oxalique anhydre et 138 g d'éthanol. On chasse l'éthanol et l'eau par distillation, on ajoute 138 g d'éthanol et on chauffe à nouveau à 120°C pendant 3 heures. On déshydrate à nouveau le mélange réactionnel en renouvelant l'éthanol et on répète les opérations dans les mêmes conditions. On soumet le mélange résiduel à une distillation fractionnée, et l'on obtient 24,6 g d'éthoxyglycinate d'éthyle bouillant à 135-138°C sous 5 mm, et 0,7 g de N-formylglycinate d'éthyle bouillant à 135-140°C sous 7 mm.

#### Exemple 6

Un mélange de composition identique à celui de l'exemple 5 est maintenu à 180°C pendant 3 heures et on soumet le mélange réactionnel à une distillation fractionnée. On obtient 6,3 g de N-formylglycinate d'éthyle et 9,0 g d'éthoxyglycinate d'éthyle.

#### Exemple 7

En utilisant le même procédé que dans l'exemple 5, mais en remplaçant les 11,27 g de glycine par 19,7 g de leucine, on obtient 30,5g d'éthoxyleucinate d'éthyle bouillant à 150-154°C sous 4mm et 1,6g de N-formylleucinate d'éthyle bouillant à 145-148°C sous 8 mm.

Exemple 8

On maintient à 180°C pendant 5 heures un mélange formé par 19,7 g de leucine, 40,5 g d'acide oxalique anhydre et 138 g d'éthanol. En soumettant le mélange réactionnel à  
5 re distillation fractionnée, on obtient 10,5 g de N-formyl-leucinate d'éthyle et 9,4 g d'éthoxy-leucinate d'éthyle.

Exemple 9

On répète l'exemple 8, mais en remplaçant la leucine par  
10 24,8 g de phénylalanine. On obtient 9,5 g de N-formyl-phénylalaninate d'éthyle bouillant à 155-160°C sous 1 mm et 5,7 g d'éthoxyphénylalaninate d'éthyle, bouillant à 180-185°C sous 1 mm.

Exemple 10

On maintient à 160°C pendant 5 heures un mélange de  
15,0 g de glycine, 27,6 g d'acide formique et 128 g de méthanol. Par distillation fractionnée sous pression réduite, on obtient 14,7 g de N-formylglycinate de méthyle bouillant  
20 à 137-138°C sous 8 mm.

Exemple 11

On maintient à 170°C pendant 5 heures un mélange de  
19,7 g de leucine, 20,7 g d'acide formique et 138 g d'éthanol.  
25 Après avoir chassé l'éthanol, on sépare par filtration les cristaux formés et on soumet le résidu à une distillation fractionnée sous pression réduite. On obtient 15,8 g de N-formyl-leucinate d'éthyle bouillant à 138-139°C sous 5 mm.

Exemple 12

On maintient à 170°C pendant 5 heures un mélange de  
24,8 g de phénylalanine, 20,7 g d'acide formique et 138 g d'éthanol. On obtient par distillation fractionnée 17,5 g  
30 de N-formylphénylalaninate d'éthyle bouillant à 158-159°C sous 1 mm  
35 1 mm



Exemple 13

On maintient à 170°C pendant 5 heures un mélange de 8,9 g d'alanine, 13,8 g d'acide formique et 148 g de butanol. Par distillation fractionnée sous pression réduite, on obtient 5 8,7 g de N-formylalaninate de butyle bouillant à 131 - 133°C sous 3 mm.

Exemple 14

On maintient à 160°C pendant 5 heures un mélange de 10 9,1 g de monochlorhydrate de lysine, 7,1 g d'acide formique et 32 g de méthanol. Après distillation du méthanol et des autres composants volatils, on obtient 7,7 g de monochlorhydrate de N-formyllysinate de méthyle, sous forme d'un liquide visqueux. La structure du produit est confirmée par le spectre 15 d'absorption infrarouge.

Exemple 15

On maintient à 160°C pendant 5 heures un mélange de 22,4 g de méthionine, 20,7 g d'acide formique et 96 g de méthanol. 20 Après élimination du méthanol par distillation, on soumet le résidu à une distillation fractionnée et l'on obtient 13,6 g de N-formylméthionate de méthyle, bouillant à 160-167°C sous 2mm.

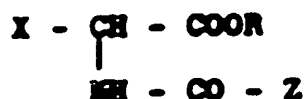
Exemple 16

25 On maintient à 170°C pendant 5 heures un mélange de 11,3 g de glycine, 20,7 g d'acide formique et 138 g d'éthanol. Après élimination de l'éthanol par distillation, on soumet le mélange à une distillation fractionnée et sous pression réduite, et l'on obtient 11,0 g de N-formylglycinate d'éthyle, bouillant 30 à 125-130°C sous 6 mm de mercure.

R E V E N D I C A T I O N

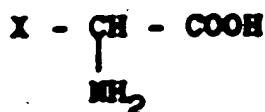
Procédé de préparation d'un dérivé d'un aminoacide  
répondant à la formule :

5



formule dans laquelle X est le radical d'un aminoacide pouvant  
être la glycine, l'alanine, l'acide de  $\alpha$ -aminobutyrique, la  
10 valine, la leucine, l'isoleucine, la phénylalanine, la tyrosine,  
la tryptophane, la cystine, la méthionine, la lysine et  
l'ornithine, Z étant l'hydrogène ou un radical COOR, et R  
un radical alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, ce procédé con-  
sistant à chauffer un aminoacide de formule :

15



dans laquelle X est le même que ci-dessus, avec un acide car-  
boxylique de formule Y-COOH, formule dans laquelle Y est H  
20 ou COOH, dans un alcool de formule R-OH, R étant le même  
que ci-dessus, à une température comprise entre 80 et 200°C.